

## (12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织  
国际局

(43) 国际公布日:

2004年8月12日(12.08.2004)

PCT

(10) 国际公布号:

WO 2004/067012 A1

(51) 国际分类号<sup>7</sup>: A61K 31/704, 9/127, A61P 17/00

(21) 国际申请号: PCT/CN2004/000086

(22) 国际申请日: 2004年1月30日(30.01.2004)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:  
03115296.1 2003年1月30日(30.01.2003) CN

(71) 申请人(对除美国以外的所有指定国): 上海家化联合股份有限公司(SHANGHAI JAHWA UNITED CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市保定路527号, Shanghai 200082 (CN)。

(72) 发明人;及

(75) 发明人/申请人(仅对美国): 陈建明(CHEN, Jianming) [CN/CN]; 吕洛(LU, Luo) [CN/CN]; 高申(GAO, Shen) [CN/CN]; 林惠芬(LIN, Huifen) [CN/CN]; 魏少敏(WEI, Shaomin) [CN/CN]; 张仰眉(ZHANG, Yangmei) [CN/CN]; 李慧良(LI, Huiliang) [CN/CN]; 钟延强(ZHONG, Yanqiang) [CN/CN]; 史青(SHI, Qing) [CN/CN]; 郭奕光(GUO, Yiguang) [CN/CN]; 管斐(GUAN, Fei) [CN/CN]; 王巍(WANG, Wei) [CN/CN]; 马来记(MA, Laiji) [CN/CN]; 顾娟(GU, Juan) [CN/CN]; 中国上海市保定路527号上海家化联合股份有限公司, Shanghai 200082 (CN)。

(74) 代理人: 隆天国际知识产权代理有限公司(LUNG TIN INT'L PATENT &amp; TRADEMARK AGENT LTD.); 中国北京市朝阳区慧忠路5号远大中心B座18层, Beijing 100101 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护):  
AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护):  
ARIPO(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚专利(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲专利(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

根据细则4.17的声明:

- 关于申请人在国际申请日有权申请并被授予专利(细则4.17(ii))对除美国以外的所有指定国
- 发明人资格(细则4.17(iv))仅对美国

本国际公布:

- 包括国际检索报告。
- 包括经修改的权利要求。

所引用双字母代码和其它缩写符号, 请参考刊登在每期PCT公报期刊起始的“代码及缩写符号简要说明”。

(54) Title: LIMPOSOMES CONTAINING ASIATICOSIDE AND THE USES THEREOF

(54) 发明名称: 积雪草甙脂质体及其用途

(57, Abstract: The invention relates to pharmaceutical and cosmetic formulation, especially to liposomes containing asiaticoside and the uses in preparation of pharmaceuticals and cosmetics. According to the invention, asiaticoside is located between lipids bilayer of the liposomes, forming hydrophilic asiaticoside liposomes by melting asiaticoside and lipids with heat or dissolving them in organic solvent(s), evaporating solvent(s) with rotary evaporators, adding water thereto, vibrating, preparing dispersions of lipids-in-water, and then treatment with ultrasonic, homogenization, microflow ejection, squeezing, filtration, etc. The liposomes have improving stability, permeability and hydrophilic property, and can be used in preparation of drugs and cosmetics, especially transdermal delivery systems.

(57) 摘要

本发明属化学领域, 涉及药物制剂及化妆品领域, 特别涉及积雪草甙脂质体及其在制备药物制剂和化妆品中的用途。本发明将积雪草甙与脂质成分通过加热熔融或有机溶剂溶解后, 旋转薄膜蒸发, 水溶液水合, 振荡, 制成脂质分散水溶液, 再经超声、均质乳化、微射流、挤压过滤等技术处理, 将积雪草甙包裹于脂质体的脂质双分子层中间, 形成亲水积雪草甙脂质体。本发明积雪草甙脂质体可提高积雪草甙稳定性、透皮性能和亲水性, 可制备药物制剂尤其是透皮药物制剂和制备化妆品, 并且使含积雪草甙透皮药物制剂和化妆品配制更为方便容易。

## 积雪草甙脂质体及其用途

### 技术领域

本发明属化学领域，涉及药物制剂及化妆品领域，特别涉及积雪草甙脂质体及其在制备药物制剂和制备化妆品中的用途。

### 背景技术

积雪草 [*Centella asiatica* (L.) Urban. ] 为伞形科积雪草属植物，全草入药，具有清热利湿、解毒消肿之功效。在我国的中医中药的两千年的应用中，积雪草提取物主要用来治疗湿热黄疸、痈肿疮毒、跌打损伤和经久不愈的皮肤溃疡等病症。现有的资料表明，由积雪草中提取的三萜皂甙成分能明显促进伤口愈合，刺激肉芽生长，促使表皮角质化，并有助于发生新的结缔组织，还可用于治疗烧伤、下肢溃疡、创伤、肌腱粘连等。另外积雪草甙对瘢痕增生和瘢痕疙瘩也有较好的效果，并能防护皮肤避免因紫外线照射引起的红斑。因此，将积雪草甙开发成功功能性化妆品，用以预防和治疗相关的皮肤性疾病已成为研究热点。

积雪草甙为三萜皂甙，在实际应用中发现，由于积雪草甙分子量较大(约为 936)，而且其脂溶性和水溶性都较差的特点使其不易透过皮肤；由于积雪草甙自身结构的特点，使其在空气或溶液中不稳定，容易氧化和降解，影响稳定的药物制剂及化妆品配方的配制；另外，由于积雪草甙脂溶性和水溶性都较差的特点，影响其与药物制剂或化妆品中的其它成分相互混合，对制备工艺带来困难。这些不利因素限制了积雪草甙在经皮给药制剂和化妆品领域中的进一步开发应用。因此，寻找一种合适的药物载体，以提高积雪草甙的化学稳定性、提高其皮肤渗透性、便于其药物制剂和化妆品配制，将显得尤为重要。

本发明的一个目的是针对积雪草甙在经皮给药制剂和化妆品应用中的不足，提供一种皮肤用积雪草甙脂质体。

本发明的另一目的是提供积雪草甙脂质体在制备含积雪草甙药物制剂和化妆品中的用途。

## 发明内容

积雪草甙脂质体是一种乳白色的混悬液体，在经皮给药制剂和化妆品配制中，只需将其直接与配方中的其它成分混合均匀即可。所述的皮肤用积雪草甙脂质体是将积雪草甙包裹于脂质体的脂质双分子层中间，形成一种亲水性的乳白色混悬液体。本发明既能提高积雪草甙的稳定性，又能提高积雪草甙透皮性能和亲水性，更有利于积雪草甙药物制剂和化妆品的配制。

本发明公开的皮肤用积雪草甙脂质体通过下述方法和步骤制备：

- 1、按常规方法从积雪草总皂甙中提取积雪草甙单体；
- 2、将上述积雪草甙与脂质体组方中的脂质成分加热熔融或用有机溶剂溶解，制成脂质溶液；
- 3、将上述脂质溶液置于旋转蒸发器中，经旋转薄膜蒸发，在容器底部形成脂质薄膜；
- 4、将上述脂质薄膜用水溶液水合，振荡，制成脂质分散水溶液，或将2的脂质溶液直接与水溶液振荡混合，制成脂质分散水溶液；
- 5、将所得脂质分散水溶液经超声、均质乳化、微射流和挤压过滤技术处理，制得积雪草甙脂质体。

本发明公开的皮肤用积雪草甙脂质体，其中积雪草甙的含量为0.1~10%。

本发明所述的脂质体组方中，脂质体脂质双分子结构中含有活性成分神经酰胺。

此外，脂质体中还包括下述至少一种成分，如大豆卵磷脂、蛋黄卵磷脂、二硬脂酰磷脂酰胆碱、二棕榈酰磷脂酰胆碱、泊洛沙姆、二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱、吐温、司盘、芊泽类非离子型表面活性剂、胆汁酸盐、胆固醇。

本发明所述的脂质体组方中，积雪草甙在脂质体中含量为0.1~10%，脂质成分在脂质体中含量为0.1~40%。

所述的有机溶剂包括二氯甲烷、三氯甲烷、乙醚、乙醇。

所述的水溶液包括蒸馏水、去离子水、纯净水、磷酸缓冲液。

在 CN 98110614.5 中提及一种神经酰胺脂质体乳剂的制备方法, 其脂质体产品所载药物化学性质稳定, 不易氧化, 有保湿, 防干燥脱屑等护肤作用, 易被皮肤吸收, 是理想的化妆品添加剂和外敷药物载体。类似将脂质体应用于药物制剂或化妆品的方法可见于 ZL 96116044.6、CN 96192625.2、CN 93114073.0。

本发明的积雪草甙脂质体可应用于制备药物制剂或制备化妆品, 制备方法既可采用常规方法, 也可采用上述专利文献中提及的方法。制成积雪草甙脂质体能提高积雪草甙的稳定性、透皮性能和亲水性, 使含积雪草甙的化妆品或药物制剂配制更为方便合理。

本发明所述的积雪草甙脂质体有下述主要优点:

1、提高积雪草甙的稳定性。脂质体将药物包裹在脂质双分子中间, 可避免光线、氧气、酸、碱等不稳定因素对药物的破坏, 从而提高药物的稳定性。脂质体不仅提高药物体外的稳定性, 而且可提高药物在体内的稳定性, 从而延长药物体内作用时间。

2、提高积雪草甙的透皮性能。脂质体是由类脂双分子层构成的药物载体, 与生物组织具有较大的相似性和组织相容性, 能提高药物的皮肤穿透性。脂质体不仅能提高药物的皮肤穿透性, 而且能使更多的药物滞留在表皮和真皮之间, 而进入血液系统的药量减少, 从而可有效避免全身性不良反应。脂质体促进药物皮肤穿透性主要通过水合作用、融合作用、穿透作用等作用机制。另外, 人体肌肤的角质层中含有大量的神经酰胺, 根据相似相溶原理, 在脂质双分子层中含有神经酰胺的脂质体能进一步促进药物的透皮吸收。本发明的积雪草甙脂质体在脂质双分子结构中含有神经酰胺, 因此能进一步促进积雪草甙皮肤穿透性。

3、可与配方中其它组分任意调配, 使含有积雪草甙的药物制剂和化妆品的配制更为简单、方便。对于大部分化妆品配方, 其基质为亲水性或乳剂型基质, 因此, 配方中的组分应为亲水性或亲脂性的成分。由于积雪草甙亲水性和亲脂性均不强, 对含有积雪草甙化妆品的配制带来困难。脂质体是一种高度亲水性的药物载体, 将积雪草甙用脂质体包封, 能明显提高药物的亲水性, 可与配方中其它组分任意调配, 使含有积雪草甙的药物制剂和化妆品的配制更为简单、方便。

## 具体实施方式

### 实施例 1:

取积雪草甙 30g, 大豆卵磷脂 20g, 胆固醇 30g, 泊洛沙姆 F<sub>68</sub>40g, 神经酰胺 10g, 氯仿 200mL, 乙醇 100mL, pH7.4 磷酸缓冲液加至 1000mL。

将上述积雪草甙、大豆卵磷脂、泊洛沙姆 F<sub>68</sub>、胆固醇、神经酰胺加到 10000mL 的圆底烧瓶中, 用氯仿和乙醇混合溶液将上述脂质成分溶解, 置 25~40℃ 恒温水浴中旋转薄膜蒸发, 使脂质在圆底烧瓶底部成一层薄膜, 备用。用 pH7.4 磷酸缓冲液 800mL 倒入上述烧瓶中, 水合, 振荡, 用 pH7.4 磷酸缓冲液将混合液体加至 1000mL, 经超声处理(output4, duty cycle 50%, time 20 mins), 得积雪草甙脂质体。

### 实施例 2:

取积雪草甙 50g, 蛋黄卵磷脂 50g, 胆固醇 50g, 神经酰胺 20g, pH7.4 磷酸缓冲液加至 1000mL。

将上述积雪草甙、蛋黄卵磷脂、胆固醇及神经酰胺置三角烧瓶中, 加热熔融或加所述有机溶剂加热溶解, 配制脂质溶液, 置 80℃ 恒温水浴中备用。将 pH7.4 磷酸缓冲液 800mL 置水浴中, 加热至与脂质溶液相同温度, 将水溶液与脂质溶液振荡混合, 冷却, 用 pH7.4 磷酸缓冲液将混合液体加至 1000mL, 经高压均质处理(高压 60MPa, 低压 10MPa), 均质 6 次, 得积雪草甙脂质体。

### 实施例 3:

取积雪草甙 20g, 二棕榈酰磷脂酰胆碱 20g, 聚二氧乙烯十六烷基醚 309, 胆固醇 40g, 神经酰胺 40g, 二氯甲烷 200mL, 乙醇 200mL, , pH7.4 磷酸缓冲液加至 1000mL。

将上述积雪草甙、二棕榈酰磷脂酰胆碱、聚二氧乙烯十六烷基醚、神经酰胺、胆固醇加到 10000mL 的圆底烧瓶中, 用二氯甲烷和乙醇混合溶液将上述脂质成分加热溶解, 置 25~40℃ 恒温水浴中旋转薄膜蒸发, 使脂质在圆底烧瓶底部成一层薄膜, 备用。用 pH7.4 磷酸缓冲液 800mL 倒入上述 烧瓶中, 水合, 振荡, 用 pH7.4 磷酸缓冲液将混合液体加至 1000mL。

将上述混合脂质水溶液经聚碳酸纤维膜挤压过滤，得积雪草甙脂质体。

#### 实施例 4:

#### 稳定性实验

分别将上述 3 批积雪草甙脂质体、积雪草甙水溶液于温度 40℃、相对湿度 75% 条件下密闭放置。于放置后 0、1、2、3 mo 分别用高效液相色谱法测定积雪草甙脂质体和积雪草甙水溶液中积雪草甙的含量，以 0 个月时脂质体和水溶液中积雪草甙含量为 100%，其它各时间药物含量与之作比较，得出药物含量随时间变化百分率，结果表明，经温度 40℃、相对湿度 75% 条件下，放置 3 个月，积雪草甙在脂质体中药物含量变化不大，而积雪草甙在水溶液中药物含量降低，证实积雪草甙用脂质体包封后，能明显提高药物的稳定性。

表 1 为积雪草甙在脂质体和水溶液中稳定性比较。

表 1

时间 (月)	积雪草甙含量变化百分率 (%)			
	0	1	2	3
脂质体	100.00	87.56	75.41	68.02
水溶液	100.00	99.52	98.69	98.12

n=3

## 权 利 要 求

1. 一种积雪草甙脂质体，其特征在于将积雪草甙包裹于脂质体的脂质双分子层中间所形成的亲水性乳白色混悬液体。
2. 按权利要求 1 所述的积雪草甙脂质体，其特征在于通过下述方法和步骤制备：
  - i. 从积雪草总皂甙中提取积雪草甙单体；
  - ii. 将积雪草甙与脂质体中的脂质成分加热熔融或有机溶剂溶解，制成脂质溶液；
  - iii. 脂质溶液置旋转蒸发器旋转薄膜蒸发，制成脂质薄膜；
  - iv. 脂质薄膜水溶液水合，振荡，或将 U 中的脂质溶液直接与水溶液振荡混合，制成脂质分散水溶液；
  - v. 将脂质分散水溶液经超声、均质乳化、微射流、挤压过滤处理，得积雪草甙脂质体。
3. 按权利要求 1 或 2 所述的积雪草甙脂质体，其特征在于所述的脂质体脂质双分子结构中含有神经酰胺活性成分。
4. 按权利要求 3 所述的积雪草甙脂质体，其特征在于所述的脂质体脂质成分还包括至少一种下述成分：大豆卵磷脂、蛋黄卵磷脂、二硬脂酰磷脂酰胆碱、二棕榈酰磷脂酰胆碱、泊洛沙姆、二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱、吐温、司盘、苜蓿类非离子型表面活性剂和胆固醇。
5. 按权利要求 1 或 2 所述的积雪草甙脂质体，其特征在于所述的积雪草甙脂质体中积雪草甙含量为 0.1~10%，脂质成分含量为 0.1~40%。
6. 按权利要求 2 所述的积雪草甙脂质体，其特征在于所述的有机溶剂包括二氯甲烷、三氯甲烷、乙醚、乙醇。
7. 按权利要求 2 所述的积雪草甙脂质体，其特征在于所述的水溶液包括蒸馏水、去离子水、纯净水、磷酸缓冲液。
8. 积雪草甙脂质体在制备药物制剂中的用途。
9. 积雪草甙脂质体在制备透皮药物制剂中的用途。
10. 积雪草甙脂质体在制备化妆品中的用途。

## 经修改的权利要求

[国际局收到日：2004年7月20日 (20.07.2004);  
将原始权利要求1-10用新的权利要求1-9替换 (共1页)]

权 利 要 求

1. 一种积雪草甙脂质体，其特征在于积雪草甙包裹于脂质体的脂质双分子层中间，形成亲水性乳白色混悬液体，并且所述的脂质体脂质双分子结构中含有神经酰胺活性成分。
2. 按权利要求1所述的积雪草甙脂质体，其特征在于通过下述方法和步骤制备：
  - i、将积雪草甙与脂质体配方中的脂质成分通过加热熔融或用适当的有机溶剂溶解，制成脂质溶液；
  - ii、将脂质溶液置旋转蒸发器中，经旋转薄膜蒸发，在容器底部形成一层脂质薄膜；
  - iii、将脂质薄膜用水溶液水合，振荡，制成脂质分散水溶液；
  - iv、或将1中的脂质溶液直接与水溶液振荡混合，制成脂质分散水溶液；
  - v、将脂质分散水溶液经超声、均质乳化、微射流、挤压过滤等技术处理，得积雪草甙脂质体。
3. 按权利要求1所述的积雪草甙脂质体，其特征在于所述的脂质体脂质成分还包括至少一种下述成分：大豆卵磷脂、蛋黄卵磷脂、二硬脂酰磷脂酰胆碱、二棕榈酰磷脂酰胆碱、泊洛沙姆、二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱、吐温、司盘、苧泽类非离子型表面活性剂和胆固醇。
4. 按权利要求1或2所述的积雪草甙脂质体，其特征在于所述的积雪草甙脂质体中积雪草甙含量为0.1~10%，脂质成分含量为0.1~40%。
5. 按权利要求2所述的积雪草甙脂质体，其特征在于所述的有机溶剂包括二氯甲烷、三氯甲烷、乙醚、乙醇。
6. 按权利要求2所述的积雪草甙脂质体，其特征在于所述的水溶液包括蒸馏水、去离子水、纯净水、磷酸缓冲液。
7. 积雪草甙脂质体在制备药物制剂中的用途。
8. 积雪草甙脂质体在制备透皮药物制剂中的用途。
9. 积雪草甙脂质体在制备化妆品中的用途。



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2004/000086

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC<sup>7</sup>: A61K31/704, 9/127, A61P17/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Chinese Pharmaceutical Abstracts

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNPAT, WPI, JAP, CNKI; Key Words: limposome, asiaticoside, ceramide, lecithin, cholesterol

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US5286629, Feb. 15, 1994,	1,2, 5-10
A	Column 4, line 19-51, Column 6, line 20-68, Examples 1, 2	3,4

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
09. May 2004(09. 05. 2004)

Date of mailing of the international search report

20 · MAY 2004 (20 · 05 · 2004)

Name and mailing address of the ISA/

6 Anlu Cheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District,  
100088 Beijing, China

Facsimile No. 86-10-62019451

Authorized officer

Telephone No. 86-10-62085236



# 国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2004/000086

## A. 主题的分类

IPC<sup>7</sup>: A61K31/704, 9/127, A61P17/00

按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

## B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

A61K

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

中国药学文摘, CNKI

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNPAT, WPI, JAP, CNKI; Key Words: 脂质体, 积雪草甙, limposome, asiaticoside, ceramide, lecithin, cholesterol

## C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	US5286629, 1994 年 2 月 15 日,	1,2,5-10
A	说明书第 4 栏, 19-51 行, 第 6 栏, 20-68 行, 实施例 1, 2	3,4

☐ 其余文件在 C 栏的续页中列出。

☐ 见同族专利附件。

\* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

08.5 月 2004(08.05.2004)

国际检索报告邮寄日期

20.5 月 2004 (20.05.2004)

中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088

传真号: (86-10)62019451

授权官员

姜



电话号码: (86-10)62085236